

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07045

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K35/78 A61P25/06

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 39018 A (REMILEA LAB ;SHRIVASTAVA RAVI (FR)) 11. September 1998 (1998-09-11) Seite 2, Zeile 16 -Seite 6, Zeile 13	1
X	ROBIN J. MARLES ET AL.: "A BIOASSAY FOR INHIBITION OF SEROTONIN RELEASE FROM BOVINE PLATELETS." JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS., Bd. 55, Nr. 8, August 1992 (1992-08), Seiten 1044-1056, XP000867035 XX, XX ISSN: 0163-3864 das ganze Dokument	1-3, 7, 9, 10, 12-14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausarbeitung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Februar 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/02/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Rempp, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07045

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 13, 14
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 13,14 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07045

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9839018 A	11-09-1998	AU 1930897 A EP 0957928 A	22-09-1998 24-11-1999

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 13,14 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Fortsetzung von Feld I.1

Ansprüche Nr.: 13,14

Regel 39.1(1v) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: 06 April 2000 (06.04.00)	
International application No.: PCT/EP99/07045	Applicant's or agent's file reference: HXPCTFEV
International filing date: 22 September 1999 (22.09.99)	Priority date: 30 September 1998 (30.09.98)
Applicant: SPIESS, Stefan	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:
22 February 2000 (22.02.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts HXPCTFEV	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/ 07045	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22/09/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30/09/1998
Anmelder HEXAL AG et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. ---

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 13, 14
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 13,14 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 13,14 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Fortsetzung von Feld I.1

Ansprüche Nr.: 13,14

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07045

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDEGEGENSTANDES
IPK 7 A61K35/78 A61P25/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 39018 A (REMILEA LAB ; SHRIVASTAVA RAVI (FR)) 11. September 1998 (1998-09-11) Seite 2, Zeile 16 -Seite 6, Zeile 13 ---	1
X	ROBIN J. MARLES ET AL.: "A BIOASSAY FOR INHIBITION OF SEROTONIN RELEASE FROM BOVINE PLATELETS." JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS., Bd. 55, Nr. 8, August 1992 (1992-08), Seiten 1044-1056, XP000867035 XX, XX ISSN: 0163-3864 das ganze Dokument -----	1-3,7,9, 10,12-14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Februar 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rempp, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent Application No.

EP 99/07045

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K35/78 A61P25/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base art, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 39018 A (REMILEA LAB ;SHRIVASTAVA RAVI (FR)) 11 September 1998 (1998-09-11) page 2, line 16 -page 6, line 13	1
X	ROBIN J. MARLES ET AL.: "A BIOASSAY FOR INHIBITION OF SEROTONIN RELEASE FROM BOVINE PLATELETS." JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS, vol. 55, no. 8, August 1992 (1992-08), pages 1044-1056, XP000867035 XX, XX ISSN: 0163-3864 the whole document	1-3, 7, 9, 10, 12-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 February 2000

Date of mailing of the international search report

16/02/2000

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rempp, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 99/07045

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13, 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although Claims Nos. 13, 14 relate to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/07045

Additional matter PCT/ISA/210

Continuation of Field I.1

Observation: Although Claims Nos. 13, 14 relate to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

Continuation of Field I.2

Claims Nos. 13, 14

PCT Rule 39.1(iv) – Method for the treatment of the human or animal body by therapy.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Original Application No

PCT/EP 99/07045

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9839018 A	11-09-1998	AU 1930897 A EP 0957928 A	22-09-1998 24-11-1999

EINGEGANGEN

13 APR. 2000

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroErl. INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7:

A61K 35/78, A61P 25/06

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/18415

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

6. April 2000 (06.04.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/07045

(22) Internationales Anmeldedatum:

22. September 1999
(22.09.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 44 836.8

30. September 1998 (30.09.98) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HEXAL
AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SPIESS, Stefan [DE/DE];
Buchkogelstrasse 12, D-83666 Schafflach (DE).(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW,
ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE),
OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.

(54) Title: PHARMACEUTICALLY ACTIVE PLANT PREPARATION FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCH WIRKSAMES, PFLANZLICHES PRÄPARAT ZUR BEHANDLUNG VON MIGRÄNE

(57) Abstract

The invention relates to pharmaceutical combination preparations with synergistic action for the treatment of migraine. Said preparations contain plant-based components and/or preparations of *Tanacetum parthenium* in combination with *Vitex agnus castus* and/or *Cimicifuga racemosa* and/or *Zingiber officinale* as their pharmaceutically active ingredients. The combination preparation provided for in the invention is suitable for the treatment of not only the headache but also the other symptoms of migraine while avoiding the usual side-effects.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Kombinationspräparate mit synergistischer Wirkung zur Behandlung von Migräne, welche pflanzliche Bestandteile und/oder Zubereitungen von *Tanacetum parthenium* in Kombination mit *Vitex agnus castus* und/oder *Cimicifuga racemosa* und/oder *Zingiber officinale* als pharmazeutisch wirksame Komponenten enthalten. Mittels dem erfindungsgemäßen Kombinationspräparat können neben den Kopfschmerzen auch die übrigen Migränesymptome behandelt werden, wobei die sonst üblichen Nebenwirkungen verhindert werden können.

Pharmazeutisch wirksames, pflanzliches Präparat zur Behandlung von
Migräne

Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisch wirksames, pflanzliches Präparat mit verbesserter Wirkung zur ganzheitlichen Behandlung von Migräne, welches pflanzliche Bestandteile und/oder Zubereitungen von Tanacetum parthenium in Kombination mit Vitex agnus castus und/oder Cimicifuga racemosa und/ oder Zingiber officinale als pharmazeutisch wirksame
5 Komponenten enthält.

Die Migräne wird heute als komplexe Funktionsstörung neuronaler und vaskulärer Elemente des ZNS verstanden. Die damit verbundenen Kopfschmerzen werden wahrscheinlich durch eine aseptische Entzündung der Blut- und Duragefäße des Gehirns ausgelöst, verbunden mit
10 einer Durchlässigkeit der Gefäßwände für Albumin und einer Freisetzung von Neurotransmittern wie Serotonin und Tryptamin. Dabei verläuft das Krankheitsgeschehen in der Reihenfolge Vasodilation, Trigeminus-Aktivierung, neurogene Entzündung. Die Migräneattacken treten anfallartig und wiederholt auf. Dabei handelt es sich um halbseitig auftretende Kopfschmerzen, die mit verschiedenen Begleiterscheinungen einhergehen
15 können: vegetative Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, Licht- und Lärmscheu, visuelle Symptome wie Sehstörungen, außerdem neurologische Ausfälle wie Lähmungserscheinungen oder Sprach- und Sprechstörungen. Die Symptome Übelkeit und Erbrechen haben ihre Ursache in der zum Erliegen gekommenen Magen- und Darmperistaltik. Den Hauptanteil
(70%) der Migränepatienten stellen Frauen dar. Diese weisen eine verstärkte
20 Migränehäufigkeit in Zusammenhang mit den Regelblutungen auf. Die Migränebehandlung

beschränkt sich bisher darauf, die Kopfschmerzen zu behandeln und somit eine Erleichterung für den Patienten zu erlangen. Eine effektivere und verbesserte Behandlung der Migräne mittels Phytopharmaka, indem auch die anderen Migränesymptome angesprochen werden, ist nicht bekannt.

5

Ein traditionell zur Behandlung von Migräne verwendetes Phytopharmakon stellt *Tanacetum parthenium* (Feverfew), zur Familie der Asteraceae gehörend, dar. Das blühende Kraut, aber besonders die Blätter der *Tanacetum parthenium* der englischen Wuchsform, enthalten neben ätherischen Öl, Kampfer, Borneol und Pinen vor allem Sesquiterpenlactone. Als
10 Sesquiterpenlactone wurden Micefuscalid, cis-Chrysanthenylacetat und das mengenmäßig vorherrschende Parthenolid, das damit als Leitsubstanz gelten kann, isoliert. Bei der Migräne muß eine medikamentöse Therapie sinnvoll sein, die die Parameter Gefäßstörung, Schmerz und Entzündung beeinflussen kann. Die Sesquiterpenlactone, insbesondere Parthenolid, bewirken eine antiphlogistische Wirkung durch Hemmung der Prostaglandinsynthese,
15 verbessern die Fließeigenschaften des Blutes durch Hemmung der Thrombozytenaggregation, reduzieren die Serotoninfreisetzung, hemmen die Histaminfreigabe und weisen spasmolytische Wirkung auf. Hauptsächlich wird *Tanacetum parthenium* zur Prophylaxe verabreicht. Die für die Migräne typische psychischen und physischen Symptome werden durch die Einnahme von *Tanacetum parthenium* gemildert, aber häufig beeinträchtigen sie die
20 betroffenen Personen immer noch ganz beträchtlich, so daß die Lebensqualität wesentlich eingeschränkt ist.

Die in der Migränetherapie gängigen nicht pflanzlichen Wirkstoffe wie Sumatriptan, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, etc. haben ebenso das Problem, daß häufig kein ausreichender
25 Therapieerfolg zu verzeichnen ist, wobei noch zusätzlich die Gefahr besteht, daß ganz erheblichen Nebenwirkungen auftreten.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, ein in der Wirksamkeit verbessertes, effektiveres Phytopharmakon zur Behandlung von Migräne bereitzustellen, welches keine
30 oder nur geringfügige Nebenwirkungen zur Folge hat.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die erfindungsgemäße Aufgabe durch eine Kombination von *Tanacetum parthenium* mit anderen Arzneipflanzen, wie beispielsweise

Vitex agnus castus und/ oder *Cimicifuga racemosa*³ und/ oder *Zingiber officinale* (Ingwer), gelöst werden kann. Die Kombination von *Tanacetum parthenium* mit *Zingiber officinale* führt zu einer deutlich verbesserten Wirkung, wobei neben der Linderung der Kopfschmerzen zudem auch die übrigen Migränesymptome, insbesondere Schwindel, Übelkeit und gastrointestinale Beschwerden minimiert werden können. Eine Kombination von *Tanacetum parthenium* mit *Vitex agnus castus* bzw. *Cimicifuga racemosa* sowie die Dreierkombination von *Tanacetum parthenium*, *Zingiber officinale* und *Vitex agnus castus* führt insbesondere bei Frauen, deren Migräneanfälle schwerpunktmäßig in Zusammenhang mit den Regelblutungen auftreten, zu einer deutlichen Wirkungsverstärkung bzw. Linderung aller Migränesymptome.

Vitex agnus castus (Mönchspfeffer, Keuschlamm) gehört zu der Familie der Verbenaceen (Eisenkrautgewächse). Die Früchte stellen den genutzten Pflanzenbestandteil dar. Als Inhaltsstoffe wurden verschiedene sekundäre Pflanzenstoffe nachgewiesen, und zwar Iridoide, Flavonoide und etherische Öle. Die Fähigkeit dieser Stoffe, gezielt an laktotropen Zellen anzugreifen und sich dort an Dopamin-Rezeptoren zu binden, erklärt die gute Wirksamkeit beim prämenstruellen Syndrom. Unter dem Begriff prämenstruelles Syndrom versteht man eine wiederkehrende physische und psychische Störungen und/ oder Änderungen des Verhaltens, die regelmäßig nur in der Gelbkörperphase des Menstruationszyklus auftreten können. Die mit diesem Krankheitsbild verbundene verstärkte Prolaktinausschüttung wird durch dieses Phytopharmakon deutlich reduziert. Eine zu hohe Prolaktinkonzentration im Blut vermindert die pulsatorische Gonadotropin-Sekretion, die letztlich entscheidend für einen normalen Menstruationszyklus ist.

Cimicifuga racemosa (Traubensilberkerze) gehört zu der Familie der Hahnenfußgewächse (Ranunculaceae). Pharmazeutisch genutzt wird der Wurzelstock. Die wertbestimmenden Inhaltsstoffe sind die Triterpenglykoside, insbesondere die Xyloside Actein und Cimifugosid. Die Zubereitung der Droge besitzt hormonartige Eigenschaften, wobei die östrogene Wirkkomponente besonders dominiert. Diese Drogenzubereitungen werden üblicherweise zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms und klimakterischer Symptome verwendet.

Zingiber officinale (Ingwer) wird neben der weltweiten Bedeutung als Gewürz und Grundstoff für die Lebensmittelindustrie seit mehreren Jahrhunderten als Arzneimittel genutzt. Die pharmazeutisch genutzte Wurzel von *Zingiber officinale* enthält bis zu 3%

ätherisches Öl (Ingweröl), das als ⁴quantitative Hauptbestandteile Sesquiterpenkohlenwasserstoffe und Sesquiterpenalkohole, vor allem Zingiberen (30%) und β -Bisabol α n (10-15%) besitzt. Außerdem enthält sie diverse Scharfstoffe wie z.B. Gingerole und Shogaole, welche eine hohe therapeutische Wirksamkeit aufweisen. Zingiber officinale wird in der modernen westlichen Medizin hauptsächlich in Form von Pulvern, Extrakten, Destillaten, Aufgüssen, Tinkturen und als ätherisches Zingiber officinale Öl verwendet. Er wird zur Verhütung der Symptome der Reisekrankheit, aber auch ganz allgemein als Antiemetikum eingesetzt. Darüber hinaus wird Zingiber officinale als Karminativum, Spasmolytikum, Antiflatulens, Digestivum, Aperitivum, Stomachikum, Expektorans, Antitussivum, Adstringens, Stimulans und Tonikum verwendet.

Unter den pflanzlichen Bestandteilen werden hier die pharmazeutisch genutzten Pflanzenteile der wirksamen Komponenten, wie z.B. Blätter, Früchte, Wurzelstock, sowie deren getrockneten Formen verstanden.

Die pflanzlichen Zubereitungen können in der Form von Extrakten, Pulvern, Destillaten, Aufgüssen, Tinkturen und Ölen vorliegen.

Das erfindungsgemäße pflanzliche Präparat kann in der Form von Kapseln, Filmtabletten, Lösungen, Dragees, Suppositorien, Brausetabletten, Kautabletten oder Brausegranulat vorliegen.

Die in dem erfindungsgemäßen pflanzlichen Präparat eingesetzte Menge an pflanzlichen Bestandteilen bzw. Zubereitung von Tanacetum parthenium wird derart gewählt, daß sie einer Menge von 0,1- 1 mg, insbesondere 0,2-0,6 mg, Parthenolid entspricht.

Die in dem erfindungsgemäßen pflanzlichen Präparat eingesetzte Menge an pflanzlichen Bestandteilen bzw. an einer Zubereitung von Cimicifuga racemosa beträgt 20 bis 100 mg.

Die in dem erfindungsgemäßen pflanzlichen Präparat eingesetzte Menge an pflanzlichen Bestandteilen bzw. an einer Zubereitung von Vitex agnus castus beträgt 20 bis 100 mg, wobei vorzugsweise eine Menge von 20 bis 40 mg verwendet wird.

Die in dem erfindungsgemäßen pflanzlichen Präparat eingesetzte Menge an pflanzlichen Bestandteilen bzw. an einer Zubereitung von *Zingiber officinale* beträgt 0,5 bis 6 g, wobei vorzugsweise eine Menge von 1 bis 4g verwendet wird.

- 5 Die Verwendung des erfindungsgemäßen pflanzlichen Präparates, welches pflanzliche Bestandteile und/ oder Zubereitungen von *Tanacetum parthenium* in Kombination mit weiteren pflanzlichen Komponenten ausgewählt aus der Gruppe von *Vitex agnus castus* und/ oder *Cimicifuga racemosa* und/ oder *Zingiber officinale* enthält, erfolgt zur Behandlung oder Prophylaxe von Migräne, insbesondere bei Frauen in Zusammenhang mit den Regelblutungen
10 bzw. menstruellen Beschwerden oder zusätzlichen gastrointestinalen Beschwerden.

- Tanacetum parthenium kombiniert mit *Vitex agnus castus*, Tanacetum parthenium kombiniert mit *Cimicifuga racemosa*, Tanacetum parthenium kombiniert mit *Zingiber officinale* und Tanacetum parthenium kombiniert mit *Vitex agnus castus* und *Zingiber officinale* stellen die
15 bevorzugten erfindungsgemäßen Kombinationspräparate hinsichtlich der oben beschriebenen Verwendung dar.

Patentansprüche

1. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne, gekennzeichnet durch die Kombination von *Tanacetum parthenium* mit weiteren pflanzlichen Komponenten ausgewählt aus der Gruppe von *Vitex agnus castus* und/ oder *Cimicifuga racemosa* und/ oder *Zingiber officinale*.
- 5 2. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die Verwendung von Bestandteilen und/ oder Zubereitungen der pharmazeutisch wirksamen Komponenten.
3. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch Zubereitungen in der Form von Extrakten, Pulvern,
10 Destillaten, Aufgüssen, Tinkturen und Ölen.
4. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch die Kombination von *Tanacetum parthenium* mit *Vitex agnus castus*.
5. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der
15 vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch die Kombination von *Tanacetum parthenium* mit *Cimicifuga racemosa*.
6. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch die Kombination von *Tanacetum parthenium* mit *Vitex agnus castus* und *Zingiber officinale*.

7. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch die Kombination von *Tanacetum parthenium* mit *Zingiber officinale*.

8. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch Kapseln, Filmtabletten, Lösungen, Dragees, Suppositorien, Brausetabletten, Kautabletten und Brausegranulat als Darreichungsform.

9. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an *Tanacetum parthenium* in Form der pflanzlichen Bestandteile und/ oder einer Zubereitung, die 0,1- 1 mg Parthenolid, insbesondere 0,2- 0,6 mg, enthält.

10. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 20- 100 mg *Cimicifuga racemosa* in Form der pflanzlichen Bestandteile und/ oder einer Zubereitung.

11. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 20- 100 mg *Vitex agnus castus* in Form der pflanzlichen Bestandteile und/ oder einer Zubereitung, insbesondere 20- 40 mg.

12. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 0,5-6 g *Zingiber officinale* in Form der pflanzlichen Bestandteile und/ oder einer Zubereitung, insbesondere 1- 4 g.

13. Verwendung einer Zusammensetzung bestehend aus pflanzlichen Bestandteilen und/ oder Zubereitungen von *Tanacetum parthenium* in Kombination mit weiteren pflanzlichen Komponenten ausgewählt aus der Gruppe von *Vitex agnus castus* und/ oder *Cimicifuga racemosa* und/ oder *Zingiber officinale* zur Behandlung oder Prophylaxe von Migräne, insbesondere bei Frauen in Zusammenhang mit den Regelblutungen bzw. menstruellen Beschwerden oder bei zusätzlichen gastrointestinalen Beschwerden.

14. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 13, gekennzeichnet durch *Tanacetum parthenium* kombiniert mit *Vitex agnus castus*, *Tanacetum parthenium* kombiniert mit *Cimicifuga racemosa*, *Tanacetum parthenium* kombiniert mit *Zingiber officinale* und *Tanacetum parthenium* kombiniert mit *Vitex agnus castus* und *Zingiber officinale* als bevorzugte Kombinationspräparate.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference HXPCTFEV	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/07045	International filing date (day/month/year) 22 September 1999 (22.09.99)	Priority date (day/month/year) 30 September 1998 (30.09.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 35/78, A61P 25/06		
Applicant HEXAL AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 22 February 2000 (22.02.00)	Date of completion of this report 09 January 2001 (09.01.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/07045

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☒ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-5, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.

☒ the claims, Nos. 1-14, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.

☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/07045

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 13, 14

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 13 and 14
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/07045

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

Claims 13 and 14 refer to subject matter which this authority considers to fall under PCT Rule 67.1 (iv). Therefore no opinion is established on the industrial applicability of these claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/07045

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-14	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following documents:

- D1: WO-A-98/39018 (REMILEA LAB; SHRIVASTAVA RAVI (FR)) 11 September 1998 (1998-09-11)
- D2: ROBIN J. MARLES ET AL.: "A BIOASSAY FOR INHIBITION OF SEROTONIN RELEASE FROM BOVINE PLATELETS." JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS., volume 55, no. 8, August 1992 (1992-08), pages 1044-1056, XP000867035 XX, XX ISSN: 0163-3864

2. D1 claims the combination of salicoids and parthenoids or the plant extracts which contain these two active principles (derived from *Salix* and *Tanacetum* species) and their use for the treatment of migraine.

D2 describes an in-vitro test ("bioassay") for inhibition of serotonin release, testing in particular *Tanacetum parthenium* but also *Zingiber officinale*, both known vegetable drugs with migraine activity.

Claims 1-14 therefore can be accorded novelty (PCT Article 33(2)).

3. The problem addressed by this invention can be seen to prepare an effective vegetable drug without or with only minor side effects and to thus provide an alternative to the combination of D1.

Because *Tanacetum parthenium* and also *Zingiber officinale* (D2: page 1044, paragraph 1; page 1046, paragraph 3) and *Cimicifuga racemosa* are traditionally used for the treatment and/or prophylaxis of migraine, e.g. in connection with menstrual complaints, the person skilled in the art would consider it normal to combine all features specified in Claim 1. *Vitex agnus castus* also is used for the so-called pre-menstrual syndrome, which is accompanied among other things by migraine attacks. The subject matter of Claim 1 therefore does not involve an inventive step and therefore does not meet the requirement of PCT Article 33(3). If a synergistic effect for the combination of *T. parthenium* with the other enumerated vegetable drugs for migraine or a reinforcement of the effect with alleviation of all migraine symptoms - as stated in the description - could be shown, Claim 1 could be accorded an inventive step.

The same applies to independent Claim 13 and Claims 2-12 and 14.

4. The PCT does not contain uniform criteria for assessing the industrial applicability of present Claims 13 and 14. Patentability may depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of claims to the use of a compound in a medical treatment; it does, however, allow claims to the first use of a known compound in a medical treatment or the use of such a compound to manufacture a drug for a new medical treatment.